

# Nicotine: farmacologische en toxicologische aspecten

Raymond Niesink en Esther Croes\*

Middelen

Dat roken een belangrijke risicofactor is voor morbiditeit en mortaliteit kan als bekend worden verondersteld. Toch rookt ongeveer een kwart van de volwassen Nederlanders, want roken is een zeer verslavende gewoonte. Dat hoge verslavingspotentieel kan voor een substantieel deel worden toegeschreven aan de stof nicotine. Nicotine is niet de enige stof in tabak: in tabaksrook zijn zo'n vierduizend chemische verbindingen geïdentificeerd, waaronder vele stoffen met giftige en carcinogene werking.

Recentelijk neemt het aantal producten dat een minder schadelijke variant van tabak poogt te zijn in rap tempo toe. Veel belangstelling krijgt daarbij de elektronische sigaret (e-sigaret), die door de fabrikanten wordt gepromoot als gezond alternatief, vanwege het ontbreken van kankerverwekkende verbrandingsproducten. E-sigaretten bevatten echter wel nicotine, variërend in dosering (overigens bestaan er ook e-sigaretten zonder nicotine). Aan de andere kant van het spectrum is er de nicotineloze sigaret die in 2014 in Nederland op de markt komt. Deze wordt gefabriceerd van genetisch gemanipuleerde tabaksbladen en wordt gepropageerd als middel dat het stoppen met roken vergemakkelijkt vanwege de afwezigheid van nicotine. Nicotine speelt een centrale rol bij het roken.

Dit artikel beschrijft de effecten, werking en gezondheidseffecten van nicotine.

\* Dr. R.J.M. Niesink is farmacoloog/toxicoloog en universitair hoofddocent bij de faculteit Management, Science en Technologie van de Open Universiteit. Hij is senior wetenschappelijk medewerker bij het Programma Drug Monitoring van het Trimbos-instituut en landelijk coördinator van het Drugs Informatie en Monitoring Systeem. E-mail: rniesink@trimbos.nl.

Dr. E.A. Croes MD arts-epidemioloog, is senior wetenschappelijk medewerker bij het Nationaal Expertisecentrum Tabaksontmoediging van het Trimbos-instituut.

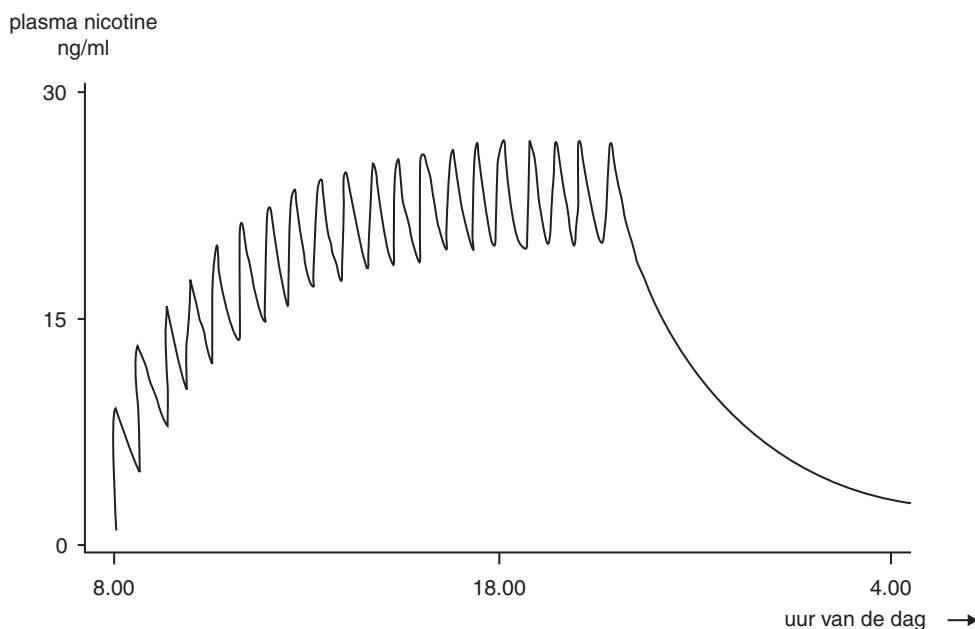
## Tabak en sigaretten

Nicotine is een giftige stof, van nature is het een plantaardig insecticide. Op basis van de structuur van nicotine zijn verschillende synthetische insecticiden ontwikkeld. Pure nicotine is bij orale inname ook dodelijk voor de mens. De belangrijkste bron van nicotine is tabak. De tabaksplant (*Nicotiana tabacum*) behoort tot de nachtschadeachtigen, waartoe ook de aardappel, de paprika en de tomaat behoren. De warmere gebieden van Zuid-Amerika tot en met het zuidwesten van de Verenigde Staten vormen de natuurlijke habitat van de tabaksplant. Behalve als sierplant worden tabaksplanten voornamelijk gekweekt om de bladeren, die na bewerking gebruikt worden voor het maken van rookproducten (sigaren, sigaretten, shag, pijptabak), snuifpoeder (snuiftabak) en insectenverdelgende preparaten. Naast harsen, etherische oliën, organische zuren en zouten van organische zuren bevatten de bladeren het giftige alkaloïde nicotine. Het nicotinegehalte van de bladeren bedraagt gemiddeld 1-2 procent, maar dit is afhankelijk van de variëteit, de bodemgesteldheid, het klimaat en andere groeiomstandigheden.

In 1492 was het de bemanning van de schepen van Columbus' expeditie naar de Nieuwe Wereld die als eerste geconfronteerd werd met het gebruik van tabak: men zag dat inheemse Amerikanen opgerolde bladeren van de plant *Nicotiana rustica* rookten. Een van de eerste propagandisten van tabak in Europa was Jean Nicot de Villemain, de Franse ambassadeur in Portugal. Hij bood Catharina de Medici poeder van de tabaksplant aan tegen de hoofdpijnen van haar zoon. De naam van de tabaksplant *Nicotiana tabacum* en van de stof nicotine zijn afgeleid van de voornaam van deze Nicot de Villemain.

## Opname, verdeling en uitscheiding

Tabaksrook bevat duizenden stoffen, doch alleen nicotine is verantwoordelijk voor de verslavende eigenschappen van tabak. Bij verbranding van een sigaret komt de nicotine vrij, deze is dan gehecht aan teerdruppeltjes die worden geïnhaleerd. De teerdruppeltjes bestaan uit een complex van aromatische koolwaterstoffen, waarvan sommige zeer kankerverwekkend zijn. Tabaksfabrikanten voegen luchtwegverwijdende stoffen toe, waardoor de tabaksrook dieper wordt geïnhaleerd en er meer nicotine wordt opgenomen (Vleeming e.a., 2005). De hoeveelheid nicotine die het bloed bereikt, hangt voor een groot deel af van het gedrag van de roker (zoals het aantal trekjes en de lengte van elk trekje).



**Figuur 1** Opbouw van de nicotineconcentratie in het arterieel bloed bij een typische roker gedurende de dag (gebaseerd op Benowitz, 2010).

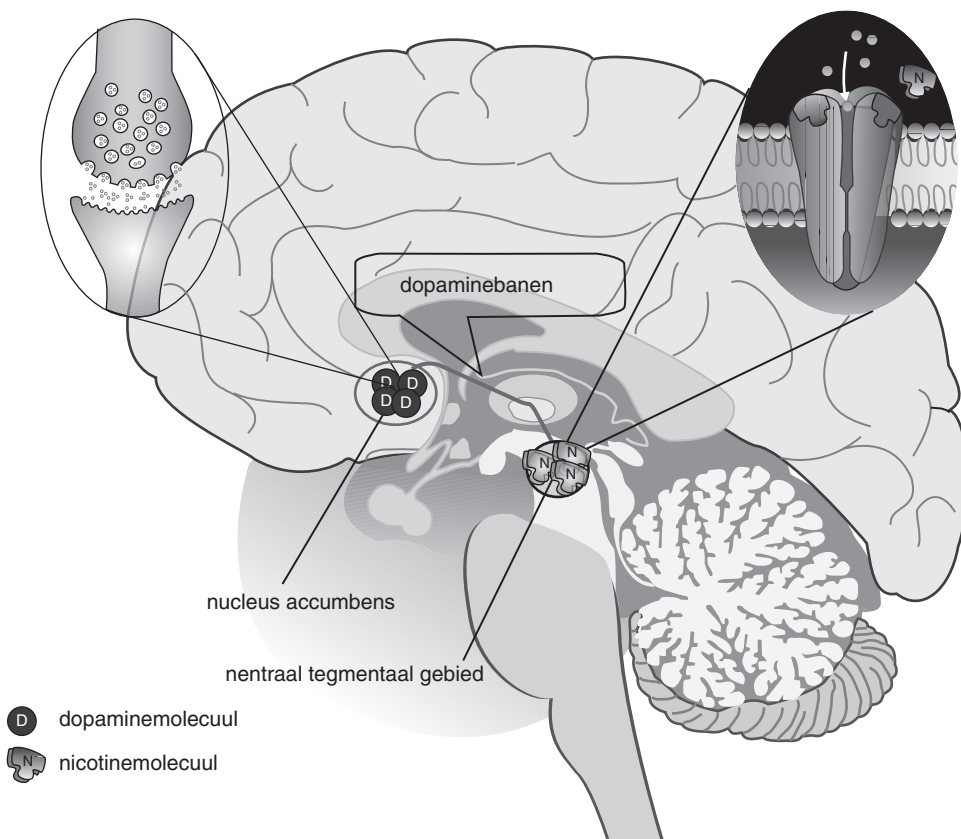
Nadat de nicotine is geïnhaleerd, passeert het gemakkelijk het absorberend oppervlak van de longen. De absorptie van nicotine door biologische membranen is afhankelijk van de zuurgraad (de pH). Door manipulatie van de zuurgraad van de tabak in sigaretten kan men de hoeveelheid nicotine die uiteindelijk wordt opgenomen beïnvloeden. Gemiddeld bevat een sigaret 10-14 mg nicotine en daarvan wordt gemiddeld 1-2 mg opgenomen. Een typische roker neemt in totaal ongeveer 10 trekjes van een sigaret, met intervallen van gemiddeld 30-60 seconden. Geïnhaleerde nicotine komt via de kleine bloedsomloop in het hart en bereikt binnen 10 seconden de hersenen.

Bij iedere trek worden de hersenen overspoeld door een golf nicotine. Nicotine bindt zich er aan de nicotinereceptoren. De activering van nicotinereceptoren in de hersenen zorgt er vervolgens voor dat dopaminezenuwen worden geactiveerd, waardoor dopamine wordt afgegeven; hierdoor ontstaat een euforie gevoel. Het enzym monoaminoxidase (MAO) breekt de dopamine weer af. Bij rokers is de activiteit van het MAO-enzym ongeveer 40 procent lager dan bij niet-rokers. Mogelijk dat rokers daardoor meer of langer genot beleven van de nicotine en dat dit bijdraagt aan het verslavende karakter van tabak. Nicotine zelf wordt voor 70-80 procent omgezet naar de inactieve metaboliet cotinine door het leverenzym CYP2A6. De halfwaardetijd be-

draagt 2-3 uur. De meeste metabolieten van nicotine worden uitgescheiden in de urine. Mensen met een verminderde activiteit van het enzym CYP2A6 hebben een verminderde kans om te gaan roken (Tynedale & Sellers, 2001). Een langzame afbraak van nicotine lijkt dus beschermend te werken tegen nicotineverslaving.

### Werking

De precieze naam van de 'nicotinereceptor' is nicotinerge acetylcholinereceptor (nACh-R). Receptoren van de neurotransmitter acetylcholine zijn in verschillende hersengebieden aanwezig. De nACh-R's bestaan uit vijf afzonderlijke eiwitstructuren die samen een kanaaltje door de zenuwcelmembraan vormen (zie figuur 2). De nicotinerecep-



**Figuur 2** Het mesolimbisch beloningssysteem en nicotineverslaving. In het ventraal tegmentaal gebied bindt nicotine aan de nicotinereceptoren. De binding leidt tot vuren van de dopaminerge cellen, waarvan uitlopers naar de nucleus accumbens lopen. In de nucleus accumbens komt dopamine vrij. Inzet links: dopaminerge synaps, einde van de dopaminerge baan. Inzet rechts: nicotinereceptor aan het begin van de dopaminerge baan.

tor kan onderverdeeld worden in verschillende subtypen. In de hersenen komen verschillende typen van de nicotinereceptor voor en nicotine bindt aan sommige van deze receptoren met een veel grotere affiniteit dan aan andere. Acetylcholinereceptoren met een hoge affiniteit voor nicotine komen in veel hersenstructuren voor (zoals in cortex, thalamus, striatum en hippocampus). Ook dopaminebevattende kernen (zoals substantia nigra, locus coeruleus, ventraal tegmentaal gebied en raphekernen) hebben receptoren met een hoge affiniteit voor nicotine. Deze hersengebieden zijn betrokken bij beloning, zintuiglijke waarneming, alertheid en waakzaamheid, concentratie, geheugen, enzovoort.

Door de binding van nicotine aan een nicotinereceptor opent het kanaal in het midden van de eiwitstructuren zich en kunnen natriumionen via de celmembraan de zenuwcel binnenstromen. Door het binnenstromen van de natriumionen depolariseert de celmembraan, wat resulteert in het prikkelen van de zenuwcel. Op de zenuwuiteinden gelegen nicotinereceptoren kunnen ervoor zorgen dat er meer dopamine door de zenuwcel wordt afgegeven. In tegenstelling tot de door het lichaam gecontroleerde afgifte van acetylcholine, kunnen hoge doseringen (extern toegediende) nicotine leiden tot een blijvende activering van nicotinereceptoren en een continue depolarisatie van de zenuwcel. Totdat de nicotine is verwijderd, kan de zenuwcel geen elektrisch signaal meer afgeven.

Op deze manier heeft een hoge concentratie nicotine een tweeledig effect: in eerste instantie stimuleert het de nicotinereceptor, maar vervolgens blokkeert het diezelfde receptor. De hoge concentraties zijn vooral funest voor de receptoren op de ademhalingsspieren. Dit verklaart waarom hoge concentraties nicotine zo giftig zijn en als insectenverdelger in de land- en tuinbouw toepassing hebben gevonden.

### **Effecten van nicotine**

Om de effecten van nicotine zelf - dus zonder de invloed van de andere ingrediënten in tabak - te onderzoeken, wordt deze geïnjecteerd of via een pleister op de huid of via nicotinekauwgom toegediend. Een andere toedieningswijze geeft echter ook een net iets ander werkingsprofiel, bijvoorbeeld doordat de piekconcentratie later wordt bereikt. Een ander probleem in het onderzoek naar de effecten van nicotine zijn de ontwenningssverschijnselen die bij nicotineonthouding al snel optreden. Hierdoor is het moeilijk om onderscheid te maken tussen de effecten die door nicotine veroorzaakt worden en de effecten die voortkomen uit het onderdrukken van ontwenningssverschijnselen. Daarom

is ook onderzoek met nicotine gedaan bij proefpersonen die normaliter niet roken en zijn de resultaten vergeleken met die van abstinente rokers.

In zelfrapportages melden rokers dat het roken van een sigaret een ontspannend en spanningsverminderend effect heeft. Deze effecten zijn gerelateerd aan vermindering van nicotineontwenningssverschijnselen: toediening van nicotine aan niet-rokers resulteert in een toestand van verhoogde spanning of opwinding, gepaard gaande met lichte vormen van hoofdpijn en duizeligheid (Kalman, 2002). Rokers of mensen die ooit gerookt hebben herkennen dergelijke effecten van het roken van hun eerste sigaret.

Acetylcholine speelt een belangrijke rol bij het uitvoeren van cognitieve functies. Uit dierexperimenteel en humaan onderzoek blijkt dat ook nicotine een positief effect heeft op het uitvoeren van cognitieve taken, met name als daarbij aandacht en werkgeheugen een rol spelen (Sherwood, 1993; Foulds e.a., 1996).

## Schadelijke effecten

### ACUUT

Vergiftingsverschijnselen en overlijden ten gevolge van nicotine worden veroorzaakt door blootstelling aan nicotine in vloeibare vorm, tabak, kauwgom, spray en pleisters. De toxische dosis voor nicotine voor volwassenen is slecht gedocumenteerd. Inname van enkele milligrammen vloeibare nicotine leidt tot misselijkheid en braken. De symptomen van een nicotinevergiftiging bij niet-rokende volwassenen zijn bleekheid, zweten, speekselvloed, maag-darmklachten, hoofdpijn, duizeligheid, tremor, verwardheid, spierzwakte, convulsies, uitputting, ontbrekende reflexen en ademhalingsinsufficiëntie. Bij honden is 10 mg nicotine per kg lichaamsgewicht toegediend via het wangslimvlies dodelijk. Andere dierexperimentele gegevens suggereren een orale dodelijke dosistransrange van 3,3-200 mg/kg lichaamsgewicht, afhankelijk van diersoort, formulering en de wijze van toediening (National Institute for Occupational Safety and Health, 2000). De algemeen aanvaarde oraal letale dosering voor volwassenen is 40-60 mg, maar gegevens ter ondersteuning van de stelling 'de acuut dodelijke dosis nicotine voor een volwassene ligt in de buurt van 60 mg' zijn er niet. Een recente publicatie doet vermoeden dat de dodelijke dosis waarschijnlijk zo'n twintigmaal hoger ligt (Mayer, 2013).

Letale doses veroorzaken convulsies en de dood treedt in ten gevolge van hartinsufficiëntie of (vaker) als gevolg van verlamming van de ademhaling. Doseringen die door volwassen rokers gemakkelijk geto-

lereerd worden, kunnen bij kinderen ernstige vergiftigingsverschijnselen veroorzaken en fataal zijn. Een hoeveelheid van meer dan 1 mg pure nicotine kan bij hen al symptomen veroorzaken.

De letale dosis bij kinderen wordt geschat op 1 mg/kg. Orale inname van sigaretten of sigarettenpeuken kan bij kinderen tot vergiftigingsverschijnselen leiden. Een 'toxische hoeveelheid sigaretten' voor kinderen op basis van het nicotinegehalte is echter nooit vastgesteld, omdat bijna nooit bekend is hoeveel sigaretten of sigarettenpeuken er zijn ingenomen. Gegevens over het aantal ingenomen sigaretten, het serumnicotinegehalte en de waargenomen klinische effecten ontbreken. Er zijn casusbeschrijvingen van kinderen die een halve sigaret hadden opgegeten en waarbij geen effecten werden waargenomen en er zijn casusbeschrijvingen van kinderen die twee sigaretten hadden geconsumeerd waarbij zich ernstige vergiftigingsverschijnselen voordeden (Malizia e.a., 1983). Symptomen van nicotinevergiftiging bij kinderen zijn opwinding, maag-darmklachten, bleekheid, zwakte, ontbrekende reflexen en spiertrekkingen in de extremiteiten.

#### CHRONISCH

Door het grote aantal tabaksrokers zijn de gezondheidseffecten van blootstelling aan nicotine via roken van groot belang. De complicaties van roken zijn bekend: hart- en vaatziekten, kanker (vooral van de longen en de bovenste luchtwegen), chronische longziekten en concentratiestoornissen bij kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap hebben gerookt. De vraag is in hoeverre nicotine bij deze gezondheidseffecten een rol speelt. In de mens zijn de meeste effecten bestudeerd in epidemiologisch onderzoek onder rokers. Dat maakt het moeilijk om de effecten van nicotine te scheiden van die van de andere bestanddelen van tabaksrook.

De bijdrage van nicotine aan het ontstaan van kanker is moeilijk te bepalen. Tabaksrook bevat veel stoffen waarvan we weten dat ze een belangrijke rol vervullen bij het ontstaan van kanker (Hoffmann & Hoffmann, 1997). De nicotine in tabak kan worden omgezet in carcinogene nitrosaminen (Hecht, 1999; Hoffmann & Hoffmann, 1997), maar in dierexperimenteel onderzoek is nooit aangetoond dat nicotine betrokken is bij het ontstaan van tumoren, ook niet wanneer proefdieren voor langere tijd via de lucht werden blootgesteld aan hoge nicotineconcentraties (Waldum e.a., 1996). In-vitro-onderzoek suggereert dat nicotine wel onder bepaalde condities het ontstaan van kanker of de ontwikkeling van tumoren zou kunnen bevorderen (voor een overzichtartikel zie Warren & Singh, 2013).

Nicotine zelf is dus niet kankerverwekkend, maar zou als tumorpromotor kunnen werken, dat wil zeggen dat het de groei en uitzaaiing van tumoren die door andere stoffen zijn geïnduceerd bevordert. In dierstudies heeft nicotine een remmende invloed op geprogrammeerde celdood (apoptose), wat betekent dat kankercellen onder invloed van nicotine minder gemakkelijk afsterven (Zeidler e.a., 2007). Dierexperimenteel onderzoek laat ook zien dat nicotine de vorming van bloedvaten in tumoren stimuleert, een effect dat de uitgroei en uitzaaiing van de tumor bevordert (Cooke & Bitterman, 2004). Of nicotine zich ook in de mens als tumorpromotor gedraagt, is niet duidelijk. Rokers die overstappen naar rookloze tabak hebben een verhoogd risico op longkanker, althans in vergelijking met hen die helemaal stoppen. Dit kan erop wijzen dat nicotine ook in de mens als tumorpromotor werkt (Henley e.a., 2007), maar het zou ook kunnen zijn dat de nitrosaminen uit de rookloze tabak verantwoordelijk zijn voor dit verhoogde risico op longkanker. Gegevens uit Scandinavië pleiten tegen de stelling dat nicotine zich in de mens als (sterke) tumorpromotor gedraagt. In Scandinavië wordt veel 'snus' - een soort kauwtabak - geconsumeerd waarin weinig nitrosaminen voorkomen. Het gebruik van snus is geassocieerd met een verhoogd risico op alvleesklierkanker, maar niet met andere vormen van kanker (Luo e.a., 2007). Indien nicotine in de mens als kankerpromotor werkt, zou ook de kans op andere vormen van kanker toegenomen moeten zijn. Een meerderheid van de longtumoren bevat nicotinereceptoren. Een factor die mogelijk bijdraagt aan de progressie, groei en uitzaaiing van longtumoren is de interactie van nicotine met deze receptoren. Na het ontstaan van longtumoren uit luchtwegepitheel worden nog steeds nicotinereceptoren gevormd en nicotine lijkt met name de groei van tumoren met dit type receptoren te beïnvloeden (Spindel, 2009). Er bestaat dus een relatie tussen nicotine, nicotinereceptoren en longkanker, maar nicotinesubstitutie is altijd nog minder schadelijk dan doorgaan met roken (Benowitz, 2009).

Aangenomen wordt dat het risico van nicotine op hart- en vaatziekten beperkt is. Chronische blootstelling aan nicotine in lage doseringen, zoals via nicotinepleisters of kauwgom, wordt als veilig beschreven (Benowitz & Gourlay, 1997; Murray e.a., 1996). Nicotine verhoogt de afgifte van de catecholaminen noradrenaline, adrenaline en dopamine, veroorzaakt een toename van de hartslag en samentrekking van de hartspeer, vernauwt de bloedvaten in de huid en de coronairvaten en veroorzaakt een tijdelijke verhoging van de bloeddruk (Benowitz, 2003). Theoretisch zou men, bij langdurige blootstelling aan nicotine, wel een effect op het cardiovasculair systeem verwachten. Ook kan



nicotine medeverantwoordelijk zijn voor ongunstige veranderingen in de bekleding van de bloedvaten (Eliasson, 2003; Puranik & Celermajer, 2003).

Er zou daarom sprake kunnen zijn van een extra risico voor rokers die nicotinemedicatie gebruiken terwijl ze nog steeds roken. In het bijzonder zou dat problemen kunnen geven bij rokers die lijden aan cardiovasculaire aandoeningen of daarvoor gevoelig zijn. De dosisresponscurve voor cardiovasculaire effecten, zoals versnelling van de hartslag of de afgifte van catecholaminen, is echter tamelijk vlak. Toediening van extra nicotine blijkt nauwelijks van invloed (Benowitz & Gourlay, 1997). In experimenten met nicotinepleisters bij rokers met cardiovasculaire aandoeningen is er geen toename van cardiovasculaire aandoeningen ten opzichte van placebo (Joseph e.a., 1996). Ook langdurig gebruik van snus resulteert niet in een toename van het aantal cardiovasculaire aandoeningen (Wennberg e.a., 2007). Nicotine zelf lijkt dus vooralsnog niet een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten, zoals die wel bij rokers wordt gevonden.

Vermoedelijk heeft nicotine nadelige effecten op de voortplanting; met name lijkt het nadelig te werken op de ontwikkeling van het zenuwstelsel (Cohen e.a., 2005). Het gebruik van nicotine tijdens de zwangerschap wordt sterk afgeraden, maar wanneer het gaat om de keuze tussen sigaretten of nicotinevervangingspreparaten, lijken deze laatste het minste risico op te leveren.

### Verslaving

Nicotine bindt zich aan nicotinereceptoren in de hersenen. Deze binding zorgt ervoor dat in verschillende delen van de hersenen neurotransmitters worden vrijgegeven (zoals dopamine, noradrenaline, adrenaline en endorfinen). Dit zorgt voor de psychische effecten die door de gebruikers als plezierig worden ervaren. Bij alle verslavingen speelt het mesolimbisch dopaminerge beloningssysteem - de dopaminebanen die lopen van het ventraal tegmentaal gebied naar de nucleus accumbens - een belangrijke rol (zie figuur 2). De nicotinereceptoren met hoge affiniteit in het ventraal tegmentaal gebied zorgen ervoor dat dopaminerge zenuwcellen worden gestimuleerd, waardoor in de nucleus accumbens een grote hoeveelheid dopamine wordt afgegeven. Alle verslavende stoffen veroorzaken een verhoogde afgifte van dopamine in de nucleus accumbens.

Wanneer rokers de mogelijkheid hebben zichzelf via een infuus nicotine toe te dienen, dan zullen ze dat binnen een zekere dosISRangE ook doen (Harvey e.a., 2004). Nicotine heeft tot aan een bepaalde dosering een sterk belonend effect; in hogere doseringen werkt de stof juist

averechts. Een tabaksverslaving bij de mens is echter veel complexer dan alleen het jezelf toedienen van nicotine. Ook andere factoren spelen een belangrijke rol bij het compulsieve rookgedrag.

Herhaalde blootstelling aan nicotine leidt tot een complex patroon van tolerantie en sensibilisatie. Bij nicotine is sprake van acute en chronische tolerantie. Gedurende het verloop van de dag ondergaan rokers de gevolgen van acute tolerantie. Acute tolerantie wordt veroorzaakt doordat nicotinereceptoren door de continue aanwezigheid van nicotine minder gevoelig worden. Dat geldt ook voor de nicotinereceptoren die betrokken zijn bij de afgifte van dopamine in het beloningscentrum (Pidoplichko e.a., 1997). Acute tolerantie is slechts van korte duur. Na een periode van onthouding gedurende de nacht (slaap) waarin de nicotineconcentratie in het bloed weer afneemt, worden rokers 's ochtends wakker en zijn de nicotinereceptoren weer even gevoelig als aan het begin van de vorige dag. Dit mechanisme verklaart waarom verstokte rokers de eerste sigaret van de dag als meest aangenaam ervaren.

Langdurige blootstelling aan nicotine veroorzaakt chronische tolerantie. Deze komt bovenop de acute tolerantie die zich binnen een dag ontwikkelt. Chronische tolerantie komt alleen voor bij mensen die bij voortduring worden blootgesteld aan nicotine (zoals rokers). Rokers reageren minder sterk op de effecten van nicotine dan niet-rokers. Injectie van een hoge dosis nicotine bij niet-rokers lokt een aversieve reactie uit met symptomen van nicotinetoxiciteit (misselijkheid, duizeligheid, zweten, hoofdpijn, hartkloppingen, buikpijn of klamme handen), maar dergelijke aversieve symptomen zijn bij rokers afwezig (Foulds e.a., 1997). Dit laat de aanwezigheid van chronische nicotine-tolerantie bij rokers zien, maar het betekent waarschijnlijk ook dat rokers eerst tolerantie opgebouwd moeten hebben voor de aversieve effecten van nicotine, voordat ze het belonend effect van nicotine optimaal kunnen beleven.

Bij het stoppen met roken is vaak sprake van een complex onthoudingssyndroom dat gekenmerkt wordt door de 'craving' naar tabak en dat gepaard gaat met prikkelbaarheid, ongeduld, rusteloosheid, angst, slapeloosheid, moeite met concentreren, hongergevoel en gewichtstoename. Een week na het stoppen met roken zijn deze symptomen vaak volop aanwezig. Met uitzondering van het hongergevoel en de gewichtstoename zijn de symptomen na ongeveer vier weken verdwenen. Deze onthoudingssymptomen zijn dus relatief van korte duur, maar bijna een kwart van degenen die stoppen met roken heeft na vier weken nog last van onthoudingssymptomen. Nicotinekauwgum en nicotinepeisters kunnen - met uitzondering van het hongergevoel en

de gewichtstoename - de onthoudingsverschijnselen teniet doen. Dit wijst erop dat de meeste onthoudingssymptomen bij het stoppen met roken het gevolg zijn van nicotineafhankelijkheid.

Ondanks het feit dat nicotinesubstitutie de ontwenningverschijnselen grotendeels teniet kan doen, blijkt dat na zes maanden twee derde van de rokers die stopten meestal weer is gaan roken. Het optreden van ontwenningverschijnselen is niet het enige dat het voor rokers zo moeilijk maakt om te stoppen. De meeste mensen die dagelijks of bijna dagelijks roken worden afhankelijk van nicotine.

De kans om aan een drug verslaafd te raken is afhankelijk van de farmacologische eigenschappen van een stof en de mate waarin de stof het beloningssystemen in de hersenen activeert. De verslaving zelf is het resultaat van conditionering; het is aangeleerd gedrag. Bij het roken van sigaretten koppelt de roker de eerste ervaringen van het activeren van het beloningssysteem in de hersenen aan prikkels uit de omgeving, zoals de geur van de rook, de prikkeling van de ademhalingswegen en de verpakking van de sigaretten. Deze conditionering is er de oorzaak van dat iemand doorgaat met roken. Meestal rookt men aanvankelijk in specifieke situaties, zoals na een maaltijd, met een kopje koffie, een alcoholisch drankje of in gezelschap van vrienden. De herhaling van de associatie tussen het roken en deze cues uit de omgeving zorgt ervoor dat deze veranderen in prikkels voor de drang om te roken.

De conditionering bij het verslavingsproces ontstaat door de koppeling van de farmacologische werking van de nicotine met (omgevings)prikkels. De belonende werking van een geconditioneerde respons is het sterkst wanneer er maar een korte tijd verstrijkt tussen het uitvoeren van de respons (nemen van een trek van de sigaret) en het ontvangen van de beloning (het effect van nicotine op de transmittersystemen in de hersenen). Het zich snel herhalend, trekje na trekje, toedienen van de nicotine geeft de gebruiker een ongekennde controle over zowel het patroon waarmee als mate waarin hij zichzelf de nicotine toedient. Conditionering is een van de belangrijkste factoren waardoor iemand die een tijd is gestopt weer terugvalt in zijn oude gewoonte om te roken. Het is belangrijk hiermee rekening te houden bij pogingen om te stoppen met roken.

### **Tot besluit**

Nicotine is niet onschadelijk; de stof is verantwoordelijk voor de verslavende eigenschappen van tabak. Toch is het vooral de combinatie van nicotine met andere componenten in de tabak die verantwoordelijk is voor de hoge morbiditeit en letaliteit door roken. Gebruik van

nicotinesubstitutiepreparaten (zoals nicotinepleisters en nicotine-kauwgom) leidt bij rokers niet tot extra schadelijke effecten. Vooral nog krijgt nicotine van ons het voordeel van de twijfel. Niet roken en niet worden blootgesteld aan nicotine geniet uiteraard de voorkeur. In hoeverre met de elektronische sigaret als hulpmiddel bij het stoppen met roken gezondheidswinst valt te behalen, zullen we in een volgende bijdrage bespreken.

## Literatuur

- Benowitz, N.L. & Gourlay S.G. (1997). Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 29, 1422-1431.
- Benowitz, N.L. (2003). Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 46, 91-111.
- Benowitz, N.L. (2009). Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology*, 49, 57-71.
- Benowitz, N.L. (2010). Nicotine addiction. *New England Journal of Medicine*, 362, 2295-2303.
- Cohen, G., Roux, J.C., Grailhe, R., Malcolm, G., Changeux, J.P. & Lagercrantz, H. (2005). Perinatal exposure to nicotine causes deficits associated with a loss of nicotinic receptor function. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 102, 3817-3821.
- Cooke, J.P. & Bitterman, H. (2004). Nicotine and angiogenesis: a new paradigm for tobacco-related diseases. *Annals of Medicine*, 36, 33-40.
- Eliasson, B. (2003). Cigarette smoking and diabetes. *Progress in Cardiovascular Disease*, 45, 405-413.
- Foulds, J., Stapleton, J., Swettenham, J., Bell, N., McSorley, K. & Russell, M.A. (1996). Cognitive performance effects of subcutaneous nicotine in smokers and never-smokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 127, 31-38.
- Foulds, J., Stapleton, J.A., Bell, N., Swettenham, J., Jarvis, M.J. & Russell, M.A. (1997). Mood and physiological effects of subcutaneous nicotine in smokers and never-smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, 44, 105-115.
- Harvey, D.M., Yasar, S., Heishman, S.J., Panlilio, L.V., Henningfield, J.E. & Goldberg, S.R. (2004). Nicotine serves as an effective reinforcer of intravenous drug-taking behavior in human cigarette smokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 175, 134-142.
- Hecht, S.S. (1999). Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 91, 1194-1210.
- Henley, S.J., Connell, C.J., Richter, P., Husten, C., Pechacek, T., e.a. 2007. Tobacco-related disease mortality among men who switched from cigarettes to spit tobacco. *Tobacco Control*, 16, 22-28.
- Hoffmann, D. & Hoffmann, I. (1997). The changing cigarette, 1950-1995. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 50, 307-364.
- Joseph, A.M., Norman, S.M., Ferry, L.H., Prochazka, A.V., Westman, E.C., e.a. (1996). The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in

- patients with cardiac disease. *New England Journal of Medicine*, 335, 1792-1798.
- Kalman, D. (2002). The subjective effects of nicotine: methodological issues, a review of experimental studies, and recommendations for future research. *Nicotine and Tobacco Research*, 4, 25-70.
- Luo, J., Ye, W., Zendejdel, K., Adami, J., Adami, H.O., e.a. (2007). Oral use of Swedish moist snuff (snus) and risk for cancer of the mouth, lung, and pancreas in male construction workers: a retrospective cohort study. *Lancet*, 369, 2015-2020.
- Malizia, E., Andreucci, G., Alfani, F., Smeriglio, M. & Nicholai, P. (1983). Acute intoxication with nicotine alkaloids and cannabinoids in children from ingestion of cigarettes. *Human Toxicology*, 2, 315-316.
- Mayer, B. (2014). How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Archives in Toxicology*, 88, 5-7.
- Murray, R.P., Bailey, W.C., Daniels, K., Bjornson, W.M., Kurnow, K., Connett, J.E., Nides, M.A. & Kiley, J.P. (1996). Safety of nicotine polacrilex gum used by 3,094 participants in the Lung Health Study. Lung Health Study Research Group. *Chest*, 109, 438-445.
- National Institute for Occupational Safety and Health (2000). *Registry of toxic effects of chemical substances*, NIOSH, Cincinnati. (CD-ROM version.) Denver: Micromedex.
- Pidoplichko, V.I., DeBiasi, M., Williams, J.T. & Dani, J.A. (1997). Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature*, 27, 401-404.
- Puranik, R. & Celermajer, D.S. (2003). Smoking and endothelial function. *Progress in Cardiovascular Disease*, 45, 443-458.
- Sherwood, N. (1993). Effects of nicotine on human performance. *Human Psychopharmacology*, 8, 155-184.
- Spindel, E.R. (2009). Is nicotine the estrogen of lung cancer? *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 15, 1081-1082.
- Tyndale, R.F. & Sellers, E.M. (2002). Genetic variation in CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior. *Therapeutic Drug Monitoring*, 24, 163-171.
- Vleeming, W., Schenk, E. & Opperhuizen, A. (2005). Van tabakszaad naar tabaksrook. In K. Knol, C. Hilvering, D.J.Th. Wagener & M.C. Willemsen (red.), *Tabaksgebruik: gevolgen en bestrijding* (pp. 27-41). Utrecht: Lemma.
- Warren, G.W. & Singh, A.K. (2013). Nicotine and lung cancer. *Journal of Carcinogenesis*, 31, 1.
- Wennberg, P., Eliasson, M., Hallmans, G., Johansson, L., Boman, K. & Jansson, J.H. (2007). The risk of myocardial infarction and sudden cardiac death amongst snuff users with or without a previous history of smoking. *Journal of Internal Medicine*, 262, 360-367.
- Zeidler, R., Albermann, K. & Lang, S. (2007). Nicotine and apoptosis. *Apoptosis*, 12, 1927-1943.